

⑤

Int. Cl.:

A 61 k, 17/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.: 30 h, 2/04

⑩

# Offenlegungsschrift 2147 094

⑪

Aktenzeichen: P 21 47 094.0-41

⑫

Anmeldetag: 21. September 1971

⑬

Offenlegungstag: 5. April 1973

Ausstellungsriorität: —

⑭

Unionspriorität

⑮

Datum: —

⑯

Land: —

⑰

Aktenzeichen: —

⑲

Bezeichnung: Virostatisch wirksames Arzneimittel

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Robugen GmbH pharmazeutische Fabrik Esslingen a. N., 7301 Zell

Vertreter gem. § 16 PatG: —

㉓

Als Erfinder benannt: Gauri, Kailash Kumar, Dr., 2359 Lentföhrden

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DPA - DEUTSCHE PATENT- UND MARKEN AUSSTELLUNG

ORIGINAL INSPECTED

④ 3.73 309 814/1143

4/90

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY  
DEUTSCHE BUNDESREPUBLIK  
Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

2147094

München, 21. September 1971

M/11 714

---

R o b u g e n , GmbH.  
Pharmazeutische Fabrik

---

73 Esslingen a.N., Postfach 266

---

---

Virostatically active pharmaceutical preparation

---

Es ist bekannt, daß die Analogen des Thymidins, z.B. 5-Jod-desoxyuridin und 5-Äthyl-desoxyuridin virostaticisch wirken. Beim Thymidin selbst hingegen wurde bisher keine virostatiche Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl Thymidin in 5-fach höherer Konzentration als die besagten Analoga angewendet wurde. Noch höhere Konzentrationen an Thymidin anzuwenden, verbot sich aus der Befürchtung, daß solche

309814/1143

BAD ORIGINAL

Konzentrationen die Zellteilung hemmen würden. Denn N.R. Morris und G.A. Fisher (Biochem. biophys. Acta (Amst.) 42, 183 (1960)). haben bei Untersuchungen an Säugetierzellen in Gewebekulturen gefunden, daß die Zellteilung bereits durch eine Thymidinkonzentration von  $10^{-3}$  Mol/l gehemmt wird. Diese Konzentration entspricht in Prozent ausgedrückt 0,024.

Entgegen dem besagten Vorurteil wurde zur Überraschung des Fachmannes gefunden, daß Thymidin in Konzentrationen von mehr als 0,5 % virostaticisch wirkt, ohne daß ein schädlicher Einfluß auf die Zelle eintritt. Dies wurde an Herpes infizierten Corneen von Kaninchen festgestellt.

Die Erfindung ist daher auf die Verwendung von Thymidin in einer Konzentration von mehr als 0,5 % zur Herstellung von virostaticisch wirksamen Arzneimitteln gerichtet. In vorteilhafter Ausbildung der Erfindung werden Konzentrationen von 2 bis 5 % verwendet.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

1. Beispiel

0,5 g Thymidin werden in 0,9 %-iger Kochsalzlösung aufgelöst und auf 100 ml aufgefüllt. So erhält man eine 0,5 %-ige Thymidinlösung zur Behandlung herpetischer Erkrankungen der Haut und der Schleimhäute, sowie der Cornea.

2. Beispiel

Zur Herstellung einer 4 %-igen Lösung werden 4 g Thymidin in Wasser aufgelöst und dann auf 100 ml eingestellt.

3. Beispiel

Zur Herstellung einer 4 %-igen Thymidinsalbe werden 4 g Thymidin in Salbengrundlage inkorporiert.

4. Beispiel

Eine 3 %ige Injektionslösung wird hergestellt, indem man 3 g Thymidin in pyrogenfreiem destilliertem Wasser auflöst, auf 100 ml einstellt und steril in Ampullen abfüllt.

In ähnlicher Weise werden Thymidin-Puder und Thymidin-Sprays mit entsprechender Konzentration an Wirkstoff hergestellt.

Die Prüfung der virostaticischen Wirkung des Thymidins wurde an Herpes-infizierter Kaninchen-Cornea durchgeführt.

Beschreibung der Versuche:

Es wurden 20 Versuchstiere pro Serie verwendet. Bei jedem Kaninchen wurde die Cornea eingeritzt und eine Suspension von Herpes-Hominis-Viren eingeträufelt. Nach Manifestation der Krankheit wurden zwei Gruppen von je 10 Tieren gebildet; die eine Gruppe wurde mit Thymidin behandelt, die andere blieb zu Kontrollzwecken unbehandelt. Die Behandlung der ersten Versuchsgruppe wurde in jeder Serie mit 3 %-, 4 %- und 5 %-iger Thymidinlösung durchgeführt. Die Behandlung erfolgte entweder in Form von Augentropfen, in der Regel 8 mal täglich, oder in Form von subkonjunktivaler Injektion einmal täglich für die Dauer von 4 Tag n.

Von den behandelten Tieren wurde mehr als die Hälfte bereits nach 4 Tagen geheilt. Besonders gute Heilerfolge wurden bei der Serie festgestellt, bei der die Tiere mit 4 %iger Thymidinlösung behandelt worden waren; z.B. heilten hier von 10 Tieren 8 bereits nach dem 4. Behandlungstag. Von den Kontrolltieren hingegen war zu diesem Zeitpunkt keines der Tiere geheilt.

Es empfiehlt sich, die erfundungsgemäß hergestellten virostatischen Mittel bei Beginn der Therapie in einer Konzentration von 3 % und mehr des Thymidins zu verwenden. Für den weiteren Verlauf der Behandlung genügt es dann, Mittel mit geringeren Konzentrationen an Thymidin, z.B. nur 0,5 %, einzusetzen.

Die gleichen Heilerfolge konnten ohne feststellbare Nebenerscheinungen am Menschen betätigt werden. Der Erfolg stellte sich bei Herpes-infizierten Patienten bereits nach 4-tägiger Behandlung durch 4 %ige Thymidinlösung in Form von Augentropfen ein.

Man kann das Thymidin gemäß der Erfindung auch in Form seiner Acylierungsprodukte oder des Mono-, Di- oder Triphosphats verwenden. Die Acylierungsprodukte haben den Vorteil daß eine protrahierte, virostatiche Wirkung erzielt wird. Denn der Körper muß zunächst das Acylierungsprodukt in Thymidin umwandeln.

Die erfundungsgemäße Verwendung von Thymidin zur Herstellung von virostaticisch wirksamen Arzneimitteln bringt gegenüber den bisher bekannt gewordenen Virostatika aus der Gruppe der Thymidinanaloga den groß gewordenen Vorteil, daß keine teratogenen oder mutagenen Wirkung auftritt.

309814/1143

JAHNSECT

BAD ORIGINAL

2147094

- 5 -

Als weiterer Vorteil hat zu gelten, daß Thymidin aus biologischem Material leicht zu gewinnen ist, im Gegensatz zu synthetischen Virostatika, z.B. 5-Jod-desoxyuridin und 5-Äthyl-desoxyuridin.

Besonders wichtig ist, daß die Vergleichsversuche sowohl am Menschen wie auch am Tier haben erkennen lassen, daß sich der Heilerfolg bei Thymidin wesentlich rascher einstellt, als bei den erwähnten Analoga bzw. Antagonisten.

- 40/40

30.3.1.1143

BAD ORIGINAL

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Virostatich wirksames Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es Thymidin in einer Konzentration von mehr als 0,5 % enthält.
- 2.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Thymidin in einer Konzentration von 2 bis 5 % enthält.
- 3.) Die Verwendung von Thymidin in einer Konzentration von mehr als 0,5 %, vorzugsweise 2 bis 5 %, zur Herstellung eines virostatich wirksamen Arzneimittels.

240/oo

BAD ORIGINAL

309314/1143